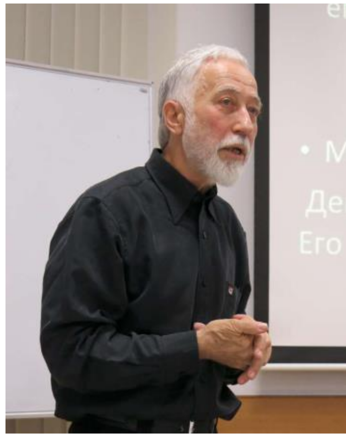
VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

«МИР РНК» – СВЕРХМАЛОВЕРОЯТНЫЙ СЦЕНАРИИ ПРОИСХОЖДЕНИЯ И НАЧАЛЬНОЙ ЭВОЛЮЦИИ ЖИЗНИ НА ЗЕМЛЕ

Брежестовский П. Д.

Журнал эволюционной биохимии и физиологии 2015. Т. 51. № 1. С. 64–74



Брежестовский Петр Дмитриевич – доктор биологических наук, профессор, директор по науке Средиземноморского института нейробиологии (Марсель, Франция). Область научных интересов: механизмы развития и функционирования мозга, нервной системы, происхождение и эволюция жизни на Земле.

Наиболее широко принятым современным сценарием пребиотической эволюции, приведшей к появлению первых клеток на Земле, считается «Мир РНК» – гипотетический период существования ранней биосферы Земли, когда передача информации и все процессы, необходимые для функционирования первичных самовоспроизводящихся систем, обеспечивались молекулами РНК. В основе гипотезы «Мира РНК» лежат два постулата: 1) на начальных этапах зарождения жизни молекулы РНК выполняли все функции, необходимые для воспроизведения и размножения биологических молекул: информационную, каталитическую и структурную; 2) на каком-то этапе эволюционного развития возникло разделение функций на РНК и ДНК, появились генетически кодируемые белки и произошел переход к современному миру функционирования живых систем. Однако анализ показывает, что гипотеза «Мира РНК» имеет ряд непреодолимых проблем химического и информационного характера. Самыми большими из них являются: а) ненадежность синтеза исходных компонентов; б) катастрофическое возрастание неустойчивости полинуклеотидных цепочек по мере их удлинения; в) катастрофически малая вероятность образования информационно значимых последовательностей; г) отсутствие механизма формирования способных к закономерному делению мембранных везикул, проницаемых для азотистых оснований и других компонентов РНК; д) отсутствие движущих сил для перехода от мира РНК к многократно более сложному миру ДНК-РНК. Таким образом, сценарий «Мира РНК» является сверхмаловероятным.

***Ключевые слова*: происхождение жизни, протоклетки, рибозимы, пребиотическая эволюция, гиперциклы.**

Введение

Происхождение жизни на Земле является одной из наиболее животрепещущих загадок для человечества. Этой проблеме посвящено огромное количество научных и философских трудов, анализом возможных сценариев занимаются множество исследователей разных областей науки.

Сценарии происхождения жизни на Земле можно условно разделить на три группы: (а) гипотезы Саморазвития, предполагающие случайное самозарождение жизни в специализированных пребиотических условиях и последующую эволюцию на основании случайных изменений, борьбы за существование и естественного отбора; (б) гипотезы Панспермии, предполагающие занесение простейших форм жизни из Космоса; (в) гипотезы Творения, предполагающие важную роль Высшего Разума в происхождении и эволюции жизни на Земле. Подробный анализ всех этих сценариев выходит за рамки данной работы, целью которой является анализ гипотезы «Мира РНК» – одной из основных гипотез сценария саморазвития.

Основные теории сценария саморазвития

Две теории, созданные в XIX и XX веках, лежат в основе сценария Саморазвития. Это – теория Чарльза Дарвина (1809–1882) о происхождении видов и теория Александра Опарина (1894–1980) о самозарождении жизни на Земле. В рамках теории Опарина жизнь самозародилась на достаточно ранней стадии существования Земли в результате удачного сочетания физико-химических условий. Затем простейшие биологические организмы прогрессивно эволюционировали, постепенно усложняясь на основании правил, предложенных Дарвином: случайных изменений, борьбы за существование и естественного отбора. На русском языке подробности изложены во многих книгах (см.: например, [1–4]).

В рамках сценария Саморазвития жизнь на Земле – результат уникального совпадения событий. Она зародилась как следствие спонтанного химического синтеза и самоорганизации молекул. Естественный отбор и непрерывная борьба за выживание – сначала молекул, молекулярных комплексов, затем простейших одноклеточных и, наконец, многоклеточных организмов — привели к тому огромному, удивительно гармоничному разнообразию биологической жизни, которую мы наблюдаем в настоящее время.

Теория Дарвина предполагает постепенное увеличение видов, происшедших «от какого-нибудь одного прототипа» [5]. Несмотря на множество атак в первые годы своего существования, а также в последующие периоды развития науки, теория получила широкое признание. Созданная в начале 40-х годов XX века синтетическая теория эволюции активно развила основные положения Дарвина, включив новые экспериментальные данные из генетики, молекулярной биологии и других областей биологии. Это позволило еще более укрепить теорию Дарвина, она стала доминирующей естественнонаучной концепцией в биологии и превратилась фактически в единственную научную теорию, с помощью которой пытаются объяснить появление огромного разнообразия видов живой природы на нашей планете[1].

Однако с признанием теории Дарвина, предложившего постепенное умножение видов «от какого-нибудь одного прототипа», с новой силой возникла проблема: откуда, каким образом появился этот первый единый общий предок? Необходим был фундамент, позволяющий объяснить, каким образом из неживой материи зародились простейшие биологические системы?

Таким фундаментом оказалась теория самозарождения жизни на Земле путем химической эволюции. Предложенная в 1924 году Александром Ивановичем Опариным [11] и расширенная в более поздних изданиях [12–14], она имела огромный успех прежде всего среди неодарвинистов. Во многих книгах и учебных пособиях она до сих пор излагается как один из наиболее вероятных сценариев происхождения жизни на Земле.

В схематическом изложении Опарина жизнь на Земле возникла в первоначально примитивной бескислородной атмосфере, состоявшей из аммиака, метана, углекислого газа и паров воды, в несколько основных стадий:

– химическая эволюция, в результате которой возникли органические вещества;
– органическая эволюция, в результате которой возникли белки и другие биологически важные молекулы (сахара, АТФ и др.);
– предбиологическая эволюция, в ходе которой образовывались сложные биополимеры, заключенные в коацерватные капли;
– биологическая эволюция, в результате которой возникли протоклетки и простейшие одноклеточные организмы.

Подробный анализ этой теории не входит в рамки данной работы. Отметим только, что в свете современных знаний теория Опарина представляет собой неудовлетворительный сценарий, основными проблемами которого являются:

– схематичность и малообоснованность аргументации;
– отсутствие надежного механизма функционирования протоклеток – консервативных капель (коацерватные капли не могут закономерно и многократно делиться, нет механизма избирательного накопления в них необходимых компонентов, обеспечивающих их размножение и энергетику);
– отсутствие концепции информационных программ.

Несмотря на эти проблемы, теория Опарина была широко поддержана международным научным сообществом и стимулировала проведение огромного числа экспериментов по проверке возможности синтеза простейших компонентов живой материи. Огромный резонанс имела работа Стенли Миллера (1953 г.) [15], в которой симулировались условия высокой грозовой активности и использовалась смесь газов, из которых, как предполагалось Опариным и другими, состояла древняя атмосфера. Оказалось, что в условиях бескислородной атмосферы под воздействием электрических разрядов могут быть получены некоторые аминокислоты – глицин, аланин, и в значительно меньших количествах – аспартат [15]. Через несколько лет, в модифицированных условиях эксперимента Миллера, в дополнение к аминокислотам был получен синтез некоторых предшественников пуринов и аденина, одного из нуклеотидов, входящих в состав ДНК и РНК [16–18]. Казалось, что найден путь доказательства самозарождения жизни на Земле и он может соответствовать сценарию Опарина.

Однако по мере развития знаний об устройстве клеток стало очевидно, что впечатляющие результаты опытов по синтезу некоторых аминокислот и нуклеиновых кислот не приближают к решению проблемы, а наоборот, – удаляют. Особенно ясно это понимали ученые, занимающиеся происхождением генетического кода. Для них было очевидно, что в основе функционирования клеток и живых организмов лежит информация, заложенная в ДНК. Более того, накапливались доказательства огромной сложности и многокомпонентной, многостадийной организации молекулярных процессов, определяющих функционирование живых систем.

Было показано, что рибосомы, молекулярные машины синтеза белков, представляют собой сложнейшие, чрезвычайно точно организованные блоки, состоящие из десятков белков[2]. Более того, каждый этап считывания информации с ДНК, формирования РНК и синтеза белков строго управляется многими специализированными белками, обеспечивающими высокую точность и скорость процессов синтеза белков. Стало очевидным, что сценарий Опарина слишком упрощенный: в нем не учитывается степень сложности клеточной организации, важность молекулярных процессов передачи наследственной информации и наличие генетического кода. Нужно было искать другие пути.

Гипотеза «Мира РНК»

Особенной преградой для создания обоснованного сценария случайного самозарождения стала центральная догма молекулярной биологии, согласно которой синтез белков происходит по схеме ДНК– РНК–белок и функции двух важнейших биополимеров – нуклеиновых кислот и белков – строго разграничены. ДНК и РНК представлялись исключительно хранителями генетической информации, благодаря которой синтезируются специфические белки, а каталитические и структурные функции, обеспечивающие считывание информации с ДНК и многие другие процессы, приписывались исключительно белкам. Одни виды молекул не могут существовать без других и не было ясных идей, как они могли возникнуть и какой тип биополимеров появился первым.

Преодолеть эту проблему «курица–яйцо» позволила гипотеза «Мира РНК», предложенная в конце 1960-х гг. учеными, занимающимися вопросами происхождения и эволюции генетического кода [19–21]. Гипотеза постулировала, что первой появившейся на Земле химической системой, способной к матричному самовоспроизведению, был набор молекул РНК. Фактически в основе гипотезы лежат два постулата.

1. На начальных этапах зарождения жизни существовали молекулы РНК, которые выполняли все функции, необходимые для воспроизведения и размножения биологических молекул: информационную, каталитическую и структурную.

2. На каком-то этапе развития «Мира РНК» произошло разделение функций, системы усложнились и произошел переход к современному миру функционирования живых систем.

Согласно этой идее, некоторые типы молекул РНК должны обладать каталитическими функциями, ибо только наличие этих функций у полинуклеотидов могло бы привести к формированию своеобразного мира самовоспроизводящихся молекул РНК и ее производных как основы эволюции первичной биосферы. Открытие в 1982 году рибозимов, полинуклеотидов, состоящих как минимум из 40–160 нуклеотидов [22] и имеющих каталитические функции [23, 24], стало чрезвычайно важным аргументом для этой идеи. Через несколько лет (в 1989 году) за открытие рибозимов Томас Цех и Сидней Альтман получили Нобелевскую премию, а за гипотезой закрепилось предложенное Гильбертом имя «Мир РНК» [25].

Принятая с энтузиазмом гипотеза «Мира РНК» до сих пор рассматривается как наиболее убедительный, пришедший на смену теории Опарина фундамент начальных этапов происхождения жизни на Земле. В пользу этой гипотезы имеются как химические, так и биологические аргументы [27–32], которые привлекают прежде всего функциональными свойствами молекул РНК. Представляя собой полинуклеотиды, состоящие из всего четырех субъединиц, РНК подобно белкам способны формировать разной сложности третичные структуры и катализировать широкий спектр химических превращений [22, 31]. Другими словами, РНК обладают набором функций, присущих как ДНК, так и белкам, а именно:

1. Кодирующая: в РНК могут содержаться программы для белкового синтеза (аналогично ДНК).

2. Репликативная: копирование последовательностей нуклеотидов (аналогично ДНК).

3. Структурная: РНК способны формировать трехмерные структуры (аналогично белку).

4. Узнавательная: РНК способны распознавать и специфически взаимодействовать с другими макромолекулами и лигандами.

5. Каталитическая: РНК способны осуществлять специфический катализ химических реакций (рибозимы).

Поскольку РНК способны выполнять основные функции, присущие как носителям программ (ДНК), так и основным функционально структурным элементам живой материи (белкам), то можно предполагать, что ансамбли молекул РНК с разными взаимодополняющими функциями могут быть самодостаточными для того, чтобы создавать системы, обеспечивающие метаболизм, структурообразование, репликацию и ферментативный катализ. Другими словами, ансамбли РНК могут быть прототипами живых систем, способными формировать функциональный, способный к самовоспроизведению молекулярный мир.

Таким образом, «Мир РНК» – это **гипотетический** период существования ранней биосферы Земли, когда информация, необходимая для функционирования первичных самовоспроизводящихся систем, так же как и ферментативная активность, обеспечивающая эти процессы, производились молекулами РНК с помощью металлов, пуринов и других низкомолекулярных кофакторов [25, 28, 33].

Основываясь на этом сценарии, создана гипотетическая схема и временная шкала основных этапов происхождения и развития жизни на Земле. Предполагается, что в период 4,2–4 млрд лет тому назад, после установления на поверхности планеты температурных условий, позволяющих стабильное существование гидросферы, стали спонтанно формироваться сложные органические молекулы. Некоторые из них представляли собой «строительные блоки» будущих живых систем: аминокислоты, сахара, пурины, пиримидины и жирные кислоты. В этом «пребиотическом бульоне» на протяжении примерно 200 млн лет формировались более сложные формы полимеров. Некоторые типы полимеров приобрели способность к матричному копированию. Это были молекулы РНК. Те полимеры, у которых производство новых копий превышало скорость деградации, и составили почву для возникновения «Мира РНК», который просуществовал примерно 400 млн лет, до 3,6 млрд лет тому назад, после чего появились первые одноклеточные организмы, использующие ДНК, РНК и белки для своего существования и размножения [28].

В настоящее время существует несколько гипотез «Мира РНК», отличающихся предположениями о том, что предшествовало миру РНК, какой была метаболическая сложность пребиотических систем и какую роль играли малые молекулы-кофакторы, возможно пептиды, в химии «Мира РНК» [34–36].

Проверки гипотезы «Мира РНК»

Многие авторы проводили в лабораторных условиях эксперименты по эволюции РНК, рассматривая этот подход как модель естественной эволюции в мире РНК и предполагая, что такого рода процессы могли происходить в пребиотической среде [37–39]. Однако в этих работах использовались не только строго запланированные лабораторные условия, но также специфические белки, существование которых «Мир РНК» не предполагает. Например, в работах Joyce и сотрудников [38, 39] использовались обратная транскриптаза и РНК-полимераза — сложно организованные высокоспецифические ферменты, которые не могли существовать в пребиотических условиях[3].

Другой класс экспериментальных проверок основывался на синтезе полинуклеотидов в искусственных условиях, не соответствующих никаким мыслимым условиям, которые могли бы возникнуть случайно на поверхности планеты, в воде или в локальных пространствах[4] [40–42].

Очень важным аргументом в пользу «Мира РНК» явились опыты по направленной эволюции рибозимов [22]. Были получены многие РНК-ферменты, рибозимы, катализирующие синтез нуклеотидов [43], РНК-полимеризацию [44], аминоацетилирование транспортной РНК [45] и формирование пептидных связей [46]. Однако эти наблюдения выполнены также в искусственных условиях, при вмешательстве человеческого интеллекта, и существует огромный, точнее сказать, непреодолимый разрыв между этими данными и научным пониманием того, был ли мир РНК и как он возник.

Проблемы «Мира РНК»

Несмотря на огромную популярность гипотезы «Мира РНК», накапливается все больше данных, указывающих на существование препятствий, которые делают эту гипотезу чрезвычайно маловероятной. Выде-

лим четыре основные проблемы химического и информационного характера: во-первых, химический синтез нуклеотидов; во-вторых, формирование полинуклеотидных цепочек; в-третьих, надежность копирования при возрастающих размерах полинуклеотидов; в-четвертых, проблема информационной значимости случайно возникающих молекулярных цепочек.

Рассмотрим их подробнее.

1. Химический синтез нуклеотидов. Как известно, ключевыми компонентами матричного синтеза полинуклеотидов являются азотистые основания. Для РНК это – пурины (аденин и гуанин) и пиримидины (цитозин и урацил). Существование этих исходных «кирпичиков» предполагается необходимым исходным условием «Мира РНК». Например, Манфред Эйген (Нобелевский лауреат 1967 г.) и Питер Шустер в статье, излагающей пять принципов, лежащих в основе зарождения жизни, с энтузиазмом заявляют: «Строительные блоки полинуклеотидов – четыре основания, рибоза и фосфаты были доступны в пребиотических условиях. Невероятное количество низкомолекулярного органического материала и богатых энергией соединений синтезировались в ту раннюю эпоху. Материал был доступен из неуклонно пополняемых пулов для формирования полимеров, среди которых были полипептиды и полинуклеотиды» [47].

Однако эти оптимистичные предположения становятся иллюзорными в свете экспериментального анализа спонтанного синтеза ключевых компонентов нуклеотидов. Оказалось, что рибоза является нестабильным продуктом и, следовательно, ее накопление в больших концентрациях в пребиотическом «бульоне» труднодостижимо [48, 49]. Обнаружение стабилизирующего действия бората, соли борной кислоты [50], несколько уменьшило это затруднение, однако остается непреодолимой проблема «примесей». Известно, что в процессе формозной реакции рибоза синтезируется вместе со многими другими карбогидратами, включая свои пентозные изомеры [51–53]. Эти «примеси» должны затруднять специфичность образования нуклеозидов и нуклеотидов. А поскольку для синтеза нужны высокие концентрации субстратов, то специфический синтез представляется просто иллюзорным.

Еще более непреодолимой проблемой является цитозин, один из четырех азотистых оснований, необходимых для матричного синтеза РНК. Во-первых, он не обнаружен в опытах с газовыми разрядами [54], во-вторых, в противовес работе, предполагающей эффективный пребиотический синтез цитозина и урацила [55], было убедительно доказано, что накопительный синтез цитозина очень затруднен [56]. Эта работа встретила жесткое сопротивление Стенли Миллера и соавторов, опубликовавших статью, в которой была сделана попытка привести критические аргументы и отстоять высказанные ранее представления об эффективном синтезе урацила и цитозина в пребиотических условиях [57]. Однако в последующей работе Роберт Шапиро [58] не только убедительно показал беспочвенность критики, но и привел ряд контраргументов, указывающих на многие ошибки в исходной, опубликованной в Nature, работе Робертсона и Миллера [55].

Чтобы обойти эту трудность недостатка исходных компонент для пребиотического синтеза, некоторые авторы предполагают, что при зарождении жизни существовали более простые РНК-подобные полимеры, например, пептидные нуклеиновые кислоты [34, 59, 60]. Однако добавление еще одного этапа предбиологической эволюции не упрощает проблему. Как отмечается в одной из работ: «сейчас обнаружено большое число олигомеров, позволяющих матричное копирование (Watson-Crick base pairing), однако нет никаких признаков, что любой из них легче создать, чем РНК» [36].

Таким образом, спонтанный синтез исходных блоков «Мира РНК», несмотря на огромные усилия ученых, пытающихся создать подходящие «пребиотические условия», является пока неразрешенной задачей.

2. Формирование полинуклеотидных цепочек. Элементарными блоками цепочек РНК и ДНК являются нуклеотиды. Напомним, что каждый нуклеотид состоит из трех частей: (а) азотистого основания (пуринового или пиримидинового); (б) пятиуглеродного моносахарида (в РНК – D-рибоза, а в ДНК – 2-дезоксирибоза) и (в) остатка фосфорной кислоты.

Даже если забыть о проблемах химического синтеза исходных блоков (см. выше) и предположить, что в пребиотических условиях бескислородной атмосферы элементарные биохимические компоненты спонтанно синтезировались и могли спонтанно образовываться в фосфат-рибоза-азотистые основания, возникает проблема специфического синтеза нуклеотидов и, следовательно, полинуклеотидов.

В нуклеотидах взаимодействия жестко специализированы. Например, при образовании аденозина 1'-гидроксильная группа рибозы взаимодействует с азотом аденина, а последовательности нуклеотидов в цепочках РНК связываются между собой ковалентно через остаток фосфорной кислоты. 5'-гидроксильная группа рибозы должна связаться с остатком фосфорной кислоты, чтобы была возможность присоединиться к 3'-гидроксильной группе рибозы соседнего нуклеотида с помощью фосфоэфирной связи.

Однако рибоза имеет несколько других альтернативных реакционных центров, так же как и азотистые основания, например аденин. Таким образом, при случайном синтезе будут накапливаться альтернативные «неправильные» нуклеотиды, катастрофически препятствующие формированию «правильных» полинуклеотидов. Поскольку для специфического синтеза нужны высокие концентрации исходных компонентов, то эта проблема представляется пока непреодолимой для «Мира РНК».

Более того, труднопреодолимой является проблема создания условий синтеза мономеров и полинуклеотидов. Как отмечается в работе, посвященной анализу состояния гипотезы «Мира РНК» через 40 лет после ее появления: «полный синтез мономеров РНК по-прежнему остается неуловимым из-за того, что синтез рибозы и реакции фосфорилирования осуществляются в настолько разных условиях, которые представляются непримиримыми»[5] [61].

3. Надежность копирования является еще одной из непреодоленных проблем под названием «катастрофа ошибок». Поскольку точность самосборки РНК невелика, то число ошибок возрастает по мере удлинения цепочек и при многократном повторении циклов.

Проблема точности копирования анализировалась в математических моделях [63–65]. Показано, что ошибки копирования создают труднопреодолимые сложности со стабильностью в описании кооперативной системы, состоящей из связанных друг с другом информационно-несущих и каталитических полимеров. Наиболее важными являются два взаимосвязанных эффекта. Первый – появление «паразитов», т. е. неактивных полимеров, которые активно воспроизводятся благодаря поддержке катализаторов. Размножение этих «паразитов» приводит к быстрой гибели всей системы. Второй – появление ошибочных полимеров, имеющих пониженную каталитическую активность. Размножение этих катализаторов приводит к дополнительному возрастанию уровня ошибок и в конечном счете – «катастрофе ошибок», т. е. гибели всей системы.

Эйген и Шустер, анализируя принципы самоорганизации макромолекул, показали, что «Физические свойства, внутренне присущие нуклеиновым кислотам, допускают воспроизводимое накопление информации в количестве, не превосходящем 50–100 нуклеотидов» [66]. Чтобы обойти эту проблему, была предложена идея гиперциклов. Изложение этой гипотезы выходит за рамки данной работы. Она прекрасно изложена в книге Эйгена и Шустера [66]. Анализируя модель гиперциклов и принципы эволюции в ее рамках, авторы подчеркивают: «Самым главным критерием для дарвиновской модели поведения является внутренняя стабильность квазивидов. Если эти критерии нарушены, информация, хранимая в нуклеотидной последовательности мастер-копии, распадается и необратимо приводит к «катастрофе ошибок». Показано, что ошибка копирования на нуклеотид должна быть меньше величины обратной длины полинуклеотида (1/N, где N – общее число нуклеотидов в цепочке). Из этого следует, что ошибка копирования должна быть меньше 99 % для молекулы в 100 нуклеотидов и 97,5 % для цепочки в 40 нуклеотидов.

Модельный анализ показал, что точность копирования можно повысить, если отдельные молекулы РНК включить в состав гиперциклов [66]. Однако красивая и теоретически детально разработанная идея не по лучила практического подтверждения: попытки получения экспериментальных моделей гиперциклов, близких к пребиотическим условиям, не увенчались успехом. Эйген и соавторы проводили опыты, имеющие целью показать, что РНК, находясь в изолированных условиях, близких к предполагаемым предбиотическим, способна спонтанно реплицировать и эволюционировать. В качестве экспериментальной модели были использованы вирусы, предполагая, что роль гиперциклов в ранней эволюции была аналогична роли виральной эволюции в настоящее время. Было показано, что раствор нуклеотидных мономеров в соответствующих условиях может образовывать полимеры, которые реплицируют, мутируют и даже соревнуются за выживание [67, 68].

Хотя для многих оптимистов эти опыты уже могли бы являться убедительными аргументами в пользу зарождения биологической жизни из неживой материи, к сожалению, они мало убедительны. Прежде всего потому, что условия в этих опытах были далеко не «пребиотическими». Чтобы система работала, синтез виральной РНК осуществлялся вирус-кодируемой **РНК-зависимой РНК-полимеразой** – белком, минимальный размер которого более 540 аминокислот [69]. Использование высокоспециализированного белкового катализатора, информация о точной организации которого кодируется цепочкой в более чем 1 600 нуклеотидов, не может быть аргументом в анализе такой сложной проблемы, как зарождение жизни.

4. Возникновение информационно значимых цепочек («катастрофа сложности»). Очевидно, что информационные свойства последовательностей являются ключевыми для формирования функционально значимых полинуклеотидных цепочек: только определенные последовательности нуклеотидов могут быть информационно значимыми. Необходимость в выполнении конкретных функций определяет значимость молекул. Например, если чрезвычайно важные для функционирования современных биологических организмов молекулы ДНК внедрить в безжизненный мир, они для этого мира не будут содержать никаких генетических инструкций, так как не будет систем, способных считывать эти инструкции и переводить их на язык, доступный пониманию специализированных систем (в случае биологической жизни — рибосом). Как могут такие информационные системы возникать путем случайных преобразований?

Кроме того, существует проблема создания информационно значимых цепочек больших размеров. «...Низкая вероятность обнаружения РНК-аптамеров и рибозимов в пулах случайных последовательностей не представляется столь тревожной по сравнению с проблемой уменьшения эффективности при увеличении информационного содержания в эволюционирующих системах» [70].

В качестве примера приведем цитату из работы, посвященной гипотезе «Мира РНК», где рассматривается проблема случайного возникновения РНК-полимеразы рибозимов [28]. Автор пишет: «Несмотря на то, что потенциально возможно возникновение большого числа рибозимов РНК-полимеразы, они будут пред ставлять собой только ничтожную фракцию из огромнейшего числа возможных последовательностей РНК. Действительно, для молекулы РНК в 100 нуклеотидов (примерный минимальный размер рибозима) возможно 4^{100} или примерно 10^{60} последовательностей. Общий вес одной копии этих молекул превышал бы массу Земли в 10^{13} раз. Для цепочек длиной в 40 нуклеотидов суммарный вес одной копии был бы 26 килограмм, что кажется более разумным, но неясно, достаточно ли этой длины молекулы для обеспечения РНК-полимеразной активности». Таким образом, формирование информационно значимых функциональных полинуклеотидов случайным образом практически невозможно.

Эту проблему поднимал Эйген еще в 1971 году [71]. Он отметил, что возраст Земли «... только около 10^{17} секунд, а это – ничтожно малая величина по сравнению с 10^{60} (число вариантов последовательностей для 100 нуклеотидов). Таким образом, – пишет Эйген, – если даже предположить очень быстрые обороты молекул, невозможно просканировать все возможные последовательности».

Большой проблемой является также увеличение взаимодействующих компонент при усложнении самовоспроизводящихся систем. Подробно это анализировал Стюарт Кауфманн в книге «Происхождение порядка» («The Origins of Order») [72]. Он показывает, что при увеличении взаимодействующих частей системы

число конфликтных ограничений катастрофически возрастает (автор называет эту проблему «катастрофа сложности»). Он пишет: «Я полагаю, что это действительно фундаментальное ограничение... Как только в системах со многими компонентами увеличиваются как число этих компонентов, так и богатство взаимодействий между ними, то количество противоречивых конструктивных ограничений между взаимодействующими компонентами быстро возрастает». Другими словами, чем сложнее система, чем больше частей ее взаимодействуют друг с другом, тем труднее она поддается самоорганизации.

Постулаты мира РНК имеют и много других проблем. Наиболее трудноразрешимой является проблема перехода от «Мира РНК» к современному, использующему триплетный код. В одной из программных статей, посвященных гиперциклу, Эйген и Шустер пишут, что в основе появления гиперциклов и генетического кода должен быть отбор по принципу «раз и навсегда» [73]. Если в результате каких-то сверхмаловероятных процессов появились системы, использующие РНК в качестве носителя информации, инструмента матричного синтеза и строительного материала, то эта система возникла «раз и навсегда». Как мог из этого мира возникнуть спонтанно «Мир ДНК–РНК–белки»? Какие движущие силы привели к появлению сложнейших и очень точных программ ДНК, определяющих необычайные многоэтапные механизмы синтеза белков, формирования и функционирования клеток, а также возникновению сложных, многоэтапных, гармоничных и четко регулируемых взаимодействий, определяющих синтез исходных компонентов и множество других процессов, наблюдаемых в современных биологических организмах? Как возникли рибосомы – сложнейшие фабрики белка? Наконец, как появились информационные программы, формирующие энергообеспечение клеток?[6] Эти проблемы не имеют хотя бы кажущихся маловероятными решений. Пропасть между предлагаемым «Миром РНК» сценарием и современным миром живых систем настолько бездонна, что это осознают даже настойчивые его сторонники. Вот изложение из не очень давней работы относительно «Мира РНК»: «...это – гипотетическая схема, основанная на несуществующих еще рибозимах и серии других предположений (полной проницаемости мембраны предшественникам нуклеотидов, и их высокой концентрации в окружающем пространстве), а также предположении, что клетка делится, разделяя оба видарибозимов в дочерние клетки, чтобы в каждой из них были полные наборы рибозимов» [74].

К большому сожалению, несмотря на эти проблемы, «Мир РНК» продолжает считаться наиболее убедительным сценарием пребиотической эволюции, приведшей к появлению первых клеток.

Заключение

Представленный в данной работе анализ показывает, что гипотеза «Мира РНК» имеет ряд непреодолимых проблем химического и информационного характера. Самыми большими из них являются:

- ненадежность синтеза исходных компонентов;
- нестабильность молекул, возрастающая по мере удлинения цепочек;
- катастрофически малая вероятность образования информационно значимых последовательностей;
- отсутствие механизма формирования мембранных везикул, проницаемых для азотистых оснований и других компонентов РНК и также способных к закономерному делению;
- отсутствие движущих сил для перехода от мира РНК к многократно более сложному миру ДНК.

Это далеко не полный перечень проблем, но даже он убедительно указывает на то, что сценарий «Мира РНК» является сверхмаловероятным.

Примечания:

[1] Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время накопилось огромное количество аргументов, ставящих под сомнение представления о том, что на основании этой теории возможно объяснить возникновение огромного разнообразия видов, существующих на нашей планете (см., например, [6—10]).

[2] Для информации: рибосомы всех живых организмов состоят из двух субъединиц — малой субъединицы, которая декодирует информацию с молекул матричных РНК (мРНК), и большой субъединицы, которая катализирует образование пептидной связи между растущей полипептидной цепочкой будущего белка и каждой последующей аминокислотой. Малая субъединица состоит из одной молекулы рибосомальной РНК и 30—40 белковых молекул. Большая субъединица содержит три типа рибосомальной РНК и 40—50 белков. Это — чрезвычайно сложно и точно устроенные макромолекулярные ансамбли, которые осуществляют синтез полипептидных цепочек из аминокислот благодаря слаженному взаимодействию между молекулами РНК и белковыми комплексами.

[3] Для избирательного усиления каталитической активности РНК авторы использовали условия: 10^{-5} to 10^{1} nM RNA, 2 mM каждого нуклеотидтрифосфата, 0.2 mM каждого дезокситрифосфата), 10 mM MgCl2, 50 mM tris-HCl (pH 7.5), 5 mM дитиотреитола, AMV обратную транскриптазу 0.5 U/pl, T7 РНК полимеразу 5 U/pl; 37 °C.

[4] В качестве примера ниже приведена сокращенная выписка из методики по подготовке синтеза полинуклеотидов на полинуклеотидных матрицах, содержащих цитозин и урацил [40]. «Для приготовления мононуклеозид-5'-фосфо-2-метилимидазолов брали 1 г сухого мононуклеотида, 2 г 2-метилимидазола и растворяли в 20 мл ДМСО (конечная концентрация 200 мМ). Затем смесь немного подогревалась и перемешивалась до полного растворения. После этого добавляли 20 мл диметилформамида (стандарного растворителя при химических реакциях), 1 мл триэтиламина, 1.4 г трифенилфосфинаи 1.6 г 2.2'-дипиридилдисульфида. Выдерживали 2 ч. Чтобы получить преципитат, продукт добавляли каплями в 2-литровую банку, содержащую 800 мл ацетона, 500 мл эфира, 60 мл триэтиламина и 4 мл насыщенного $NaClO_4$ацетона. Смесь аккуратно перемешивали на протяжении 15 мин до полного образования натриевой соли. Затем преципитат собирали центрифугированием, отмывали от ацетона и высушивали...». При этом авторы заявляют, что проводили неферментативный матричный синтез на случайных кополимерах. Очевидно, что эти методики представляют собой целенаправленный, тщательно спланированный синтез в условиях, немыслимых для случайного пребиотического синтеза.

[5] Недавно в лаборатории Сазерленда показали, что, используя высокие концентрации фосфата (как буфера pH и катализатора), можно упростить путь синтеза пиримидиновых рибонуклеотидов [62]. Однако эти опыты также предполагали тщательно разработанные экспериментальные протоколы и условия, далекие от пребиотических.

[6] Геном бактерий занимает около 30 % объема клетки, а его производство и «круговорот» требуют очень больших затрат энергии (ведь нужно синтезировать все пуриновые и пиримидиновые основания и далее дублировать весь геном при делении). Известно, что синтез пуринов и нуклеотидов — очень сложная, прекрасно организованная цепь биохимических реакций с использованием многих специфических ферментов. На многих этапах этих реакций требуется энергия.

Список использованной литературы:

[1] Бернал Дж. Возникновение жизни. М.: Мир, 1969.
[2] Фолсом К. Происхождение жизни. Маленький теплый водоем. М.: Мир, 1982.
[3] Поннамперума С. Происхождение жизни. М.: Мир,1977.
[4] Коуэн Р. История жизни. Киев.: Наукова думка, 1982.
[5] Дарвин Ч. О происхождении видов путем естественного отбора или сохранении благоприятствуемых пород в борьбе за жизнь. М.: Изд-во АН СССР, 1952.
[6] Wells J. Icons of Evolution. Science or Myth. Chicago, 2001.
[7] Чайковский Ю. В. Эволюция. М.: Изд-во Центр системных исследований, 2003.
[8] Назаров В. И. Эволюция не по Дарвину: смена эволюционной модели. М.: КомКнига, 2005.
[9] Чайковский Ю. В. Наука о развитии жизни. Опыт теории эволюции. М.: Т-во научных изданий КМК, 2006.
[10] Johnson P. E. Darwin on Trial. InterVarsity Press, 2010.
[11] Опарин А. И. Происхождение жизни. Московский рабочий, 1924.
[12] Опарин А. И. Возникновение жизни на Земле. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1941.
[13] Oparin A. I. The origin of life on earth. 3rd edition, English translation by A. Synge, Oliver and Boyd, 1957.
[14] Опарин А. И. Жизнь, ее природа, происхождение и развитие. М.: Наука, 1968.
[15] Miller S. A production of amino acids under possible primitive Earth conditions // Science. 1953. V. 117. P. 528— 529.
[16] Oro J.Synthesis of adenine from ammonium cyanide // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1960. V. 2. P.407— 412.
[17] Oro J., Kimball A. P. Synthesis of purines under primitive Earth conditions. I. Adenine from hydrogen cyanide / Arch. Biochem. Biophys. 1961. V. 94. P. 221—227.
[18] Oro J., Kimball A. P. Synthesis of purines under possible primitive earth conditions. II. Purine intermediates from hydrogen cyanide // Arch Biochem Biophys. 1962. V. 96. P. 293—313.
[19] Woese C. R. The Genetic Code: The Molecular Basis for Gene Expression. Harper and Row, New York, 1967.
[20] Crick F. H. C. The origin of the genetic code // J. Mol. Biol. 1968. V. 38. P. 367—379.
[21] Orgel L. E. Evolution of the genetic apparatus // J. Mol. Biol. 1968. V. 38. P. 381—393.
[22] Doudna J. A., Cech T. R. The chemical repertoire of natural ribozymes // Nature. 2002. V. 418. P. 222—228.
[23] Kruger K., Grabowski P. J., Zaug A. J., Sands J., Gottsch- ling D. E., Cech T. R. Self-splicing RNA: Autoexcision and autocyclization of the ribosomal RNA intervening sequence of Tetrahymena // Cell. 1982. V. 31. P. 147— 157.
[24] Guerrier-Takada C., Gardiner K., Marsh T., Pace N., Altman S. The RNA moiety of ribonuclease P is the catalytic subunit of the enzyme // Cell. 1983. V. 35. P. 849—857.
[25] Gilbert W. Origin of life: The RNA world / Nature. 1986. V. 319. P. 618.
[26] Pley H. W., Flaherty K. M., McKay D. B. Three-dimensional structure of a hammerhead ribozyme / Nature. 1994. V. 372. P. 68—74.
[27] Joyce G. F. Building the RNA world. Ribozymes / Curr. Biol. 1996. V. 6. P. 965—967.
[28] Joyce G. F. The antiquity of RNA-based evolution / Nature. 2002. V. 418. P. 214—221.
[29] Joyce G. F. Evolution in an RNA world / Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 2009. V. 74. P. 17—23.
[30] Спирин А. С. Биосинтез белков, мир РНК и происхождение жизни // Вестник РАН. 2001. Т. 71. С. 320—328.
[31] Спирин А. С. Рибонуклеиновые кислоты как центральное звено живой материи // Вестник РАН. 2003. Т. 73. С. 117—127.
[32] Robertson M. P., Joyce G. F. The origins of the RNA world II Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2012. May 1; 4 (5). pii: a003608. doi: 10.1101/cshperspect.a003608.
[33] Bartel D. P.,Unrau P. / Constructing an RNA world // Trends Cell Biol. 1999. V. 9. P. 9—13.
[34] Nielsen P. E. Peptide nucleic acid (PNA): a model structure for the primordial genetic material? // Orig. Life EV. Biosph. 1993.V. 23. P. 323—327.
[35] Anastasi C., Buchet F. F., Crowe M. A., Parkes A. L., Po- wner M. W., Smith J. M., Sutherland J. D. RNA: prebiotic product, or biotic invention? // Chem. Biodivers. 2007. V. 4. P. 721—739.
[36] Sutherland J. Looking beyond the RNA structural neighborhood for potentially primordial genetic systems / Ange- wandte Chemie (International ed.). 2007. V. 46. P. 2354— 2356.
[37] Robertson D. L., Joyce G. F. Selection in vitro of an RNA enzyme that specifically cleaves single-stranded DNA / Nature. 1990. V. 344. P. 467—468.
[38] Beaudry A. A., Joyce G. F. Directed evolution of an RNA enzyme // Science. 1992. V. 257. P. 635—641.
[39] Wright M. C., Joyce G. F. Continuous in vitro evolution of catalytic function // Science. 1997. V. 276. P. 614—617.
[40] Joyce G. F., Inoue T., Orgel L. E. Non-enzymatic template-directed synthesis on RNA random copolymers. Poly(C, U) templates // J. Mol. Biol. 1984. V. 176 (2). P. 279— 306.
[41] Joyce G.F., Orgel L. E. Non-enzymic template-directed synthesis on RNA random copolymers. Poly(C, G) templates // J. Mol. Biol. 1986. V. 188. P. 433—441.
[42] Joyce G. F., Orgel L. E. Non-enzymatic template-directed synthesis on RNA random copolymers. Poly(C, A) templates // J. Mol. Biol. 1988. V. 202. P. 677—681.
[43] Unrau P. J., Bartel D. P. RNA-catalysed nucleotide synthesis // Nature. 1998. V. 395. P. 260—263.
[44] Johnston W. K., Unrau P. J., Lawrence M. S., Glas- ner M. E., Bartel D. P. RNA-catalyzed RNA polymerization: accurate and general RNA-templated primer extension // Science. 2001. V. 292. P. 1319—1325.
[45] Lee N., Bessho Y., Wei K., Szostak J. W., Suga, H. Ribozy- me-catalyzed tRNA aminoacylation / Nature Struct. Biol. 2000. V. 7. P. 28—33.
[46] Zhang B., Cech T. R. Peptide bond formation by in vitro selected ribozymes / Nature. 1997. V. 390. P. 96—100.
[47] Eigen M., Schuster P. Stages of emerging life — five principles of early organization / J. Mol. EV. 1982. V. 19. P. 47—61.
[48] Shapiro R. Prebiotic ribose synthesis: a critical analysis / Orig. Life EV. Biosph. 1988. V.18. P. 71—85.
[49] Larralde R., Robertson M. P., Miller S. L. Rates of decomposition of ribose and other sugars: implications for chemical evolution // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. V. 92. P. 8158—8160.

[50] Ricardo A., Carrigan M. A., Olcott A. N., Benner S. A. Borate minerals stabilize ribose / Science. 2004. V. 303. P. 196.
[51] Orgel L. E. Prebiotic chemistry and the origin of the RNA world / Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2004. V. 39. P. 99—123.
[52] Kim H. J., Ricardo A., Illangkoon H. I., Kim M. J., Carrigan M. A., Frye F., Benner S. A. Synthesis of carbohydrates in mineral-guided prebiotic cycles / J. Am. Chem. Soc. 2011. V. 133. P. 9457—9468.
[53] Furukawa Y., Horiuchi M., Kakegawa T. Selective stabilization of ribose by borate / Orig. Life EV. Biosph. 2013. Oct; V. 43 (4—5). P. 353—361. doi: 10.1007/s11084-013- 9350-5.
[54] Yuasa S., Flory D., Basile B., Oro J.Abiotic synthesis of purines and other heterocyclic compounds by the action of electrical discharges / J. Mol. EV. 1984. V. 21. P. 76—80.
[55] Robertson M. P., Miller S. L. An efficient prebiotic synthesis of cytosine and uracil // Nature. 1995. V. 375. P. 772— 774.
[56] Shapiro R. Prebiotic cytosine synthesis: a critical analysis and implications for the origin of life // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. V. 96. P. 4396—4401.
[57] Nelson K. E., Robertson M. P., Levy M., Miller S. L. Concentration by evaporation and the prebiotic synthesis of cytosine // Orig. Life EV. Biosph. 2001. V. 31. P. 221— 229.
[58] Shapiro R. Comments on ‘concentration by evaporation and the prebiotic synthesis of cytosine’ // Orig. Life EV. Biosph. 2002. V. 32. P. 275—278.
[59] Nielsen P. E., Egholm M. An introduction to peptide nucleic acid // Curr. Issues Mol. Biol. 1999. V. 1. P. 89—104.
[60] Shakeel S. Peptide nucleic acid (PNA) — a review // J. Chem. Technol. Biotechnol. 2006. V. 81. P. 892—899.
[61] Monnard P. A. Question 5: does the RNA-world still retain its appeal after 40 years of research? // Orig. Life EV. Biosph. 2007. V. 37. P. 387—390.
[62] Powner M. W., Gerland B., Sutherland J. D. Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotically plausible conditions // Nature. 2009. V. 459. P. 239—242.
[63] Andrade M. A., Nuno J. C., Moran F., Montero F., Mpitsos G. J. Complex dynamics of a catalytic network having faulty replication into error-species // Physica D. 1993. V. 63. P. 21—40.
[64] Blomberg C. The role of accuracy for early stages of the origin of life / Orig. Life EV. Biosph. 1995. V. 25. P. 219—226.
[65] Cronhjort M., Blomberg C. Cluster compartmentalization may provide resistance to parasites for catalytic networks / Physica D. 1996. V. 101. P. 289—298.
[66] Эйген М., Шустер П. Гиперцикл. Принципы самоорганизации макромолекул. М.: Мир, 1982.
[67] Eigen M., Biebricher C. K., Gebinoga M., Gardiner W. C. The hypercycle. Coupling of RNA and protein biosynthesis in the infection cycle of an RNA bacteriophage // Biochemistry. 1991. V. 30. P. 11 005—11 018.
[68] Biebricher C.K., Eigen M. What is a quasispecies? // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2006. V. 299. P. 1—31.
[69] Ishihama A., Barbier P. Molecular anatomy of viral RNA-directed RNA polymerases / Arch. Virol. 1994. V. 134. P. 235—258.
[70] Ninio J. Errors and alternatives in prebiotic replication and catalysis // Chem. Biodivers. 2007. V. 4. P. 622—632.
[71] Eigen M.Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules // Naturwissenschaften. 1971. V. 58. P. 465—523.
[72] Kauffman S. A. The Origins of Order. Oxford University Press. 1993.
[73] Eigen M., Schuster P. The hypercycle. A principle of natural self-organization. Part A: Emergence of the hypercycle / Naturwissenschaften. 1977. V. 64. P. 541—565.
[74] Luisi P. L., Ferri F., Stano P. Approaches to semi-synthetic minimal cells: a review / Naturwissenschaften. 2006. V. 93. P. 1—13.

Bregestovski P. D. «RNA WORLD» — AN UNLIKELY SCENARIO OF THE LIFE ORIGIN AND EARLY ECOLUTION ON EARTH

Brain Dynamics Institute, Aix-Marseille University, Marseille, France

The most widely accepted modern scenario of prebiotic evolution that led to the emergence of the first cells on our planet is the «RNA World» — a hypothetical period of the early Earth’s biosphere, when the information transfer and all the processes necessary for the functioning of the primary systems were provided by replicating RNA molecules. The essence of the «RNA World» hypothesis is based on two postulates: 1) at the initial stages of the origin of life, RNA molecules performed all functions necessary for reproduction and replication of biological molecules: informational, catalytic and structural; 2) at a certain stage of evolution arose separation of RNA and DNA, appeared genetically encoded proteins and occurred a transition to the modern world of living systems functioning. However, the analysis shows that the hypothesis of «RNA World» has a number of unsurmountable problems of chemical and informational nature. The biggest of them are: a) the unreliability of the initial components synthesis; b) a catastrophic rise of polynucleotide chains instability with their elongation; c) catastrophically low probability of formation of sequences possessing meaningful information; d) lack of a mechanism determining the regularities division of the membrane vesicles permeable to nitrogen bases and other RNA components; e) lack of driving forces for the transition from the RNA world to the much more complex world based on DNA and RNA. Therefore, the «RNA World» scenario seems unlikely.

Key words: origin of life, protocells, ribozymes, prebiotic evolution, hypercycles.